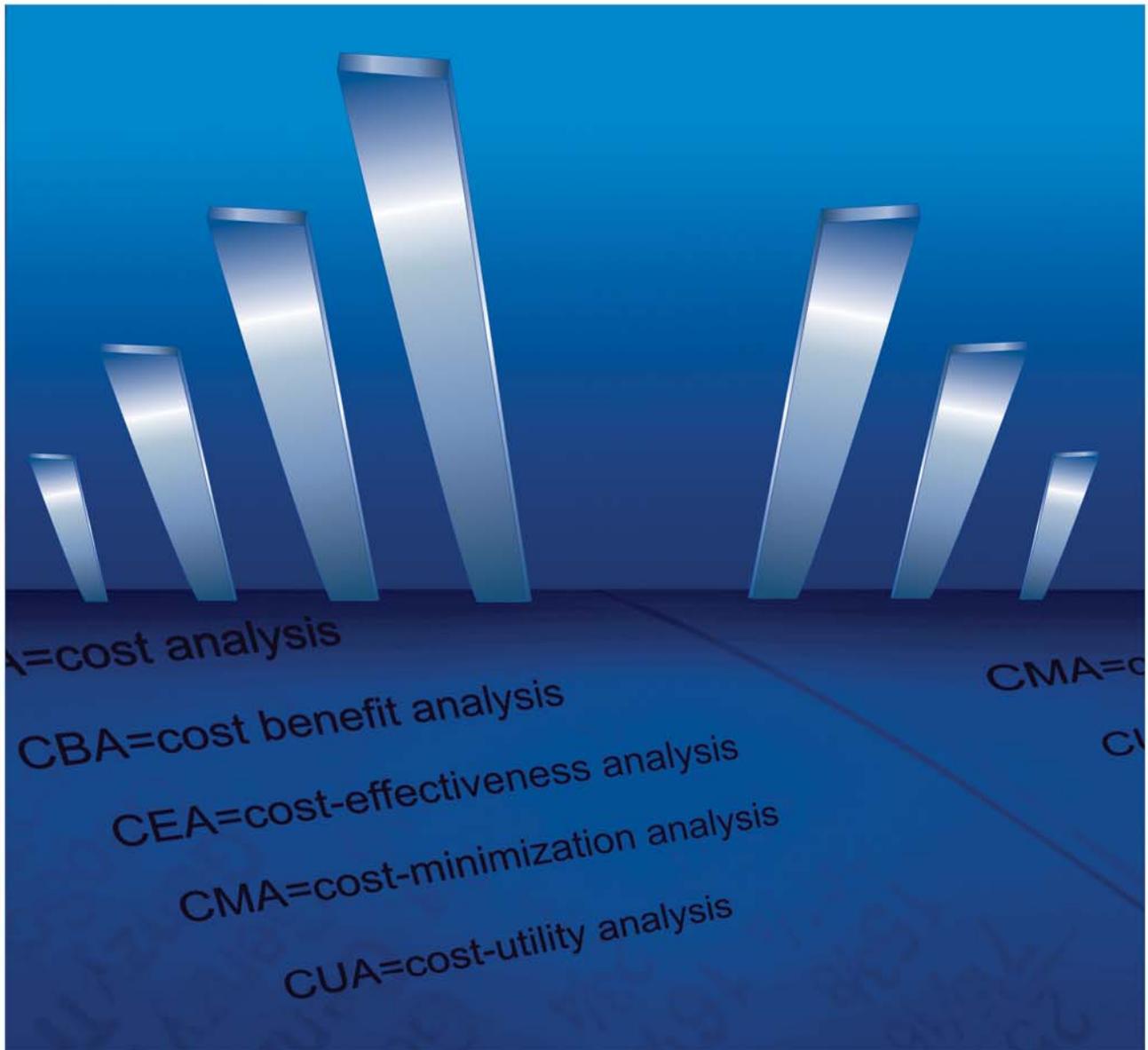


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2016 Vol. 9 No 1

www.pharmacoeconomics.ru

- Модели анализа включений лекарственных средств в ограничительные перечни (на примере ЖНВЛП) 2016 г.
- Перспективы применения методов клинко-экономического анализа на этапе планирования и организации клинических исследований
- Анализ международного опыта планирования объемов и оплаты стационарной медицинской помощи

№1

Том

2016

Фармакоэкономическое обоснование применения препарата Ленвима® (ленватиниб) при прогрессирующем дифференцированном раке щитовидной железы, рефрактерном к радиоактивному йоду, в Российской Федерации

Фролов М.Ю., Рогов В.А.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Резюме

Цель исследования – проведение фармакоэкономического анализа применения препарата ленватиниб (Ленвима®) при распространенном прогрессирующем дифференцированном раке щитовидной железы, рефрактерном к радиоактивному йоду, в Российской Федерации. **Материалы и методы.** Проведены анализ «затраты-эффективность» и анализ влияния на бюджет. Расчеты проводились в модели, построенной в Microsoft Excel. В анализе «затраты-эффективность» сравнивали применение ленватиниба 24 мг/сут., сорафениба 800 мг/сут. и других химиотерапевтических средств. В анализе влияния на бюджет сравнивали сценарий текущей практики, подразумевающий применение сорафениба и других химиотерапевтических средств, с новым сценарием: замещение у 6,25% пациентов терапии препаратом ленватиниб. В обоих видах анализа учитывали расходы на лекарственные препараты, посещения онкологов, затраты на госпитализацию, коррекцию побочных эффектов. Временной горизонт модели в базовом анализе составил два года для анализа «затраты-эффективность» и 5 лет для анализа влияния на бюджет. **Результаты.** Применение препарата ленватиниб, нового эффективного лекарственного средства с управляемым профилем безопасности для монотерапии дифференцированного рака щитовидной железы, рефрактерного к радиоактивному йоду, существенно увеличивает показатель выживаемости без прогрессирования заболевания. Анализ влияния на бюджет показал, что применение препарата ленватиниб обеспечивает в рамках предложенной модели 1 628 дополнительных лет жизни для пациентов за 5 лет применения. Дополнительные затраты при этом составят 5 213,9 млн руб. (от 670,5 до 1 184,3 млн руб. в год). Стоимость полученной в результате расчетов относительной единицы эффективности ленватиниба на 64,95% меньше, чем у целевого препарата сравнения (сорафениб).

Ключевые слова

Ленватиниб, сорафениб, анализ «затраты-эффективность», анализ влияния на бюджет, фармакоэкономика, рак щитовидной железы.

Статья поступила: 14.01.2016 г.; в доработанном виде: 25.02.2016 г.; принята к печати: 24.03.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Фролов М.Ю., Рогов В.А. Фармакоэкономическое обоснование применения препарата Ленвима® (ленватиниб) при прогрессирующем дифференцированном раке щитовидной железы, рефрактерном к радиоактивному йоду, в Российской Федерации. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 1: 24-32.

PHARMACOECONOMIC STUDY OF LENVIMA (LENVATINIB) IN ADVANCED PROGRESSIVE RADIO IODINE REFRACTORY DIFFERENTIATED THYROID CANCER IN THE RUSSIAN FEDERATION

Frolov M.Yu., Rogov V.A.

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health Russian Federation

Summary

Objective: to conduct a pharmacoeconomic analysis of lenvatinib (Lenvima) in advanced progressive radio iodine refractory differentiated thyroid cancer in the Russian Federation. **Methods.** Cost-effectiveness ratio (CER) and budget impact analysis (BIA) were performed. All calculations were made in the MS Excel model. CER compared lenvatinib 24 mg/daily, sorafenib 800 mg/daily and Other chemotherapies mix. BIA compared two scenarios: 1) common practice consisting of sorafenib and Other chemotherapies mix; 2) new practice where lenvatinib is used in 6.25% patients. Costs of drugs, visits to oncologist and hospitalization were calculated both in CER and BIA. Time horizon was 2 years for CER and 5 years for BIA. **Results.** Lenvatinib is a new highly effective target drug for the monotherapy of the radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. Lenvatinib significantly increases progression free survival, thus providing in the proposed model, 1628 additional years of life for patients per 5 years. Additional costs at the same time constitute 5 213 900 000 rub. (670.5 to 1184.3 million rubles per year). Calculated unit lenvatinib efficiency stands at 64.95% less than that of the comparisons targeted drug (sorafenib).

Key words

Lenvatinib, sorafenib, cost-effectiveness ratio (CER), budget impact analysis (BIA), pharmacoeconomics, thyroid cancer.

Received: 14.01.2016; **in the revised form:** 25.02.2016; **accepted:** 24.03.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Frolov M.Yu., Rogov V.A. Pharmacoeconomic study of Lenvima (lenvatinib) in advanced progressive radio iodine refractory differentiated thyroid cancer in the Russian Federation. FАRМАКОЕКОНОМІКА. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 1: 24-32 (in Russian).

Corresponding author

Address: pl. Pavshikh Bortsov, 1, Volgograd, 400131.

E-mail address: mufrolov66@gmail.com (Frolov M.Yu.).

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самым распространенным эндокринным злокачественным новообразованием, и мировая статистика свидетельствует о значительном росте заболеваемости за последние годы. В 2012 г. только в Европе РЩЖ был диагностирован почти у 63 тыс. человек [24].

По данным официальной российской статистики, данный тип новообразований чаще отмечается у женщин, чем у мужчин (соотношение по числу вновь устанавливаемых диагнозов составляет 5,26:1 соответственно), а возраст большинства пациентов на момент выявления заболевания составляет 40-69 лет (68,6% всех вновь заболевших). При этом, несмотря на относительно невысокий уровень заболеваемости (5,07 человек на 100 тыс. населения), за десятилетний период в РФ отмечено увеличение первичной заболеваемости РЩЖ в 1,45 раза (с 1141 тыс. в 2004 г. до 1655 тыс. в 2014 г. у мужчин), при росте числа новообразований в популяции лишь на 18,24% [4,5].

Кроме того, среди больных с новообразованиями, наблюдавшихся 5 лет и более, пациенты с РЩЖ занимают четвертое место (5,6%). При этом более 23% злокачественных опухолей щитовидной железы выявляются недопустимо поздно. В сложившейся ситуации вопрос поиска средства эффективной терапии РЩЖ становится особенно актуальным [11].

Наиболее распространенные формы РЩЖ – папиллярная и фолликулярная (включая аденому из клеток Гюртле) – относятся к категории дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) и составляют приблизительно 90% всех случаев заболевания [1]. Остальные случаи относятся либо к медуллярному (5-7% случаев), либо к анапластическому РЩЖ (1-2% случаев). В большинстве случаев ДРЩЖ успешно лечится хирургическим путем и с помощью терапии радиоактивным йодом. Однако, несмотря на вы-

сокую эффективность комбинированного подхода, в период от 5 до 15 лет после операции у 10-20% пациентов развивается рецидив опухоли или прогрессирование заболевания в виде появления отдаленных метастазов, резистентных к радиойодтерапии [6]. В целом, несмотря на явный прогресс в лечении распространенного ДРЩЖ, который связан с внедрением в клиническую практику таргетных препаратов, прогноз заболевания для этих пациентов оставляет желать лучшего [1,13].

Появление в арсенале специалистов нового препарата левватиниб, продемонстрировавшего высокую эффективность в терапии распространенного прогрессирующего ДРЩЖ, рефрактерного к радиоактивному йоду, открывает новые возможности для лечения пациентов на поздних стадиях заболевания [13,17]. Регистрация препарата Ленвима® (ленватиниб) в Российской Федерации в декабре 2015 г. делает важным фармакоэкономический анализ его использования для оценки перспектив применения в здравоохранении.

Целью настоящего исследования явилось проведение фармакоэкономического анализа применения препарата левватиниб при распространенном прогрессирующем ДРЩЖ, рефрактерном к радиоактивному йоду, в Российской Федерации.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами были использованы два метода фармакоэкономического анализа:

- анализ «затраты-эффективность»;
- анализ влияния на бюджет.

Анализ «затраты-эффективность» заключался в расчете показателя приращения эффективности затрат (инкрементного показателя соотношения «затраты/эффект», ICER) по формуле

$$ICER = \frac{DC1-DC2}{Ef1-Ef2}$$

где DC (direct cost) – прямые медицинские затраты;
Ef (Effectiveness of treatment) – эффективность лечения.

Информация об эффективности препаратов извлекалась из клинических исследований SELECT [21] и DECISION [10].

Основой для расчета показателей «анализа влияния» на бюджет стали следующие расчетные формулы:

$$BIA = Efec(1) - Efec(2),$$

где BIA – результат анализа влияния на бюджет, в денежном выражении;

Efec (1) – суммарный экономический эффект от применения медицинской технологии сравнения, в денежном выражении;

Efec (2) – суммарный экономический эффект от применения исследуемой медицинской технологии, в денежном выражении, и

$$Efec = \Sigma Cost - \Sigma CS,$$

где Efec – суммарный экономический эффект от применения медицинской технологии, в денежном выражении;

Cost – затраты, связанные с медицинской технологией, в денежном выражении;

CS (costs saving) – экономия средств в денежном выражении, возникающая благодаря использованию медицинской технологии [9,22].

Расчеты показателей проводились на основании модели, всесторонне описывающей эпидемиологию, терапию и исходы рассматриваемого онкологического процесса. Модель построена в программе электронных таблиц Microsoft Excel. Исходно модель была подготовлена специалистами компании Eisai для описания рынка Европы, США, Канады и стран Латинской Америки. Для выполнения настоящего исследования она была модифицирована с учетом российской клинической практики. Так, из модели были убраны варианты терапии, включающие препараты, не зарегистрированные в Российской Федерации. Методом учета экспертного мнения ведущих отечественных специалистов в области лечения РЩЖ были получены такие необходимые для расчетов данные, как количественные характеристики когорты пациентов с ДРЩЖ и эпидемиологические характеристики отдельных нозологических форм, частота выбора отдельных вариантов терапии и их замена в случае возникающей неэффективности в рутинной клинической

практике у этих пациентов, а также другие показатели, по которым нет данных отечественных эпидемиологических исследований.

Состав экспертов:

Старинский Валерий Владимирович – профессор, д.м.н., заместитель генерального директора по науке, МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва;

Исаев Павел Анатольевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск;

Румянцев Павел Олегович – д.м.н., заместитель директора центра по модернизации и инновационному развитию, ФГБУЭНЦ Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва;

Подвизников Сергей Олегович – профессор, д.м.н., главный редактор научно-практического рецензируемого журнала «Опухоли головы и шеи», член редакционной коллегии журнала «Journal of Clinical Oncology» (русское издание), Вице-президент Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, Москва;

Виноградова Ольга Сергеевна – врач-онколог, ГБУЗ «Онкологический диспансер №5 ЮАО», Москва;

Фролов Максим Юрьевич – к.м.н., доцент курса клинической фармакологии ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский Государственный Медицинский Университет, эксперт МОО «Ассоциация клинических фармакологов», г. Волгоград.

Модель для анализа влияния на бюджет

Модель основана на данных об эпидемиологии ДРЩЖ, рефрактерного к радиоактивному йоду, в РФ и прогнозирует затраты на лечение заболевания с использованием различных препаратов, использующихся для лечения вышеназванной патологии: ленватиниба, сорафениба и различных химиотерапевтических препаратов, применяющихся в реальной практике.

В модели прогнозируется течение заболевания с учетом терапии первой и второй линии. Переход на вторую линию происходит после прогрессирования на первой линии терапии, при этом исключена возможность назначения препарата, на фоне которого произошло прогрессирование. Схема, отражающая переходы пациентов с одной линии терапии на другую, представлена на рисунке 1.

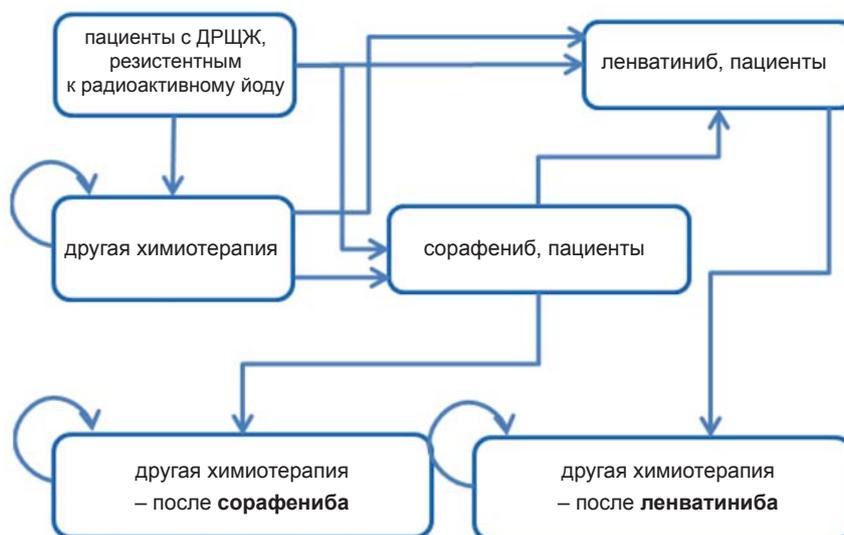


Рисунок 1. Схема переходов пациентов с одной линии терапии на другую.

В модели учитываются затраты на лекарственные препараты для лечения ДРЦЖ, рефрактерного к радиоактивному йоду, медикаментозную коррекцию нежелательных явлений на фоне применения рассматриваемых препаратов.

Модель построена на основе сведений, полученных в рамках наиболее крупных, на настоящее время, клинических исследований препаратов левватиниб (SELECT) и сорафениб (DECISION), которые имеют сходные дизайны и уровень доказательности.

Кроме затрат на препараты, в модели учитывается стоимость всех сопутствующих медицинских услуг, включая госпитализацию, посещения амбулаторно-поликлинических учреждений, а также затраты на коррекцию нежелательных явлений.

Данные о цене сорафениба, препаратов из категории «другие химиотерапевтические средства» были получены из Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 16.02.2016 г.). Цена препарата левватиниб была получена от представителя производителя по запросу. Данные о стоимости сопутствующих медицинских расходов, включая госпитализацию, врачебную помощь, а также затраты на коррекцию нежелательных явлений получены авторами из адаптированной модели. Цены других препаратов получены из данных открытого рынка. Стоимость визитов к онкологам и инъекций определяли в соответствии с Приложением № 6 к тарифному соглашению для оплаты медицинских услуг, предоставляемых территориальной программой обязательного медицинского страхования в городе Москве на 2015 г. от 25.12.2014 г.

Цена левватиниба, заложенная в модель, составляет 10 693,39 руб. за среднюю суточную дозу в 15,3 мг, в то время как стоимость средней суточной дозы сорафениба (651 мг) составляет 3 759,34 руб.

Учитывая тот факт, что длительность терапии в исследуемых группах (по данным исследований SELECT и DECISION) составляла

13,8 и 10,6 мес. для левватиниба и сорафениба соответственно, стоимость курса лечения левватинибом составит – 4 491 223,8 руб. (за 420 дней приема), сорафениба – 1 214 266,82 руб. (за 323 дня приема).

Расчеты основываются на экспертной оценке распределения пациентов по вариантам лечения (см. табл. 1 и 2).

Далее в модели рассчитывается распределение пациентов по вариантам лечения суммарно за 5 лет. Данные представлены в таблице 3.

Следует заметить, что под понятием «Другое химиотерапевтическое средство» скрывается целый комплекс препаратов, каждый из которых имеет свои клинико-фармакологические особенности, свою долю на рынке и применяется при лечении различных онкологических заболеваний. Перечень «Других химиотерапевтических средств» представлен в таблице 4.

Дисконтирование затрат при проведении анализа влияния на бюджет не проводилось в соответствии с рекомендациями по проведению данного вида анализа Международного общества фармакоэкономических исследований и оценки исходов [23].

Временной горизонт модели в базовом анализе составил 5 лет.

Результаты

Результаты анализа влияния на бюджет (на основании предложенной модели)

Анализ данных из предложенной модели показал следующее. На основании данных таблицы 3, результатов анализа заболеваемости и экспертной оценки была построена прогностическая модель распределения пациентов с данной патологией по вариантам лечения. Результаты представлены в таблице 5.

Анализ данных показал, что применение левватиниба позволяет значительно сократить расходы на госпитализацию и врачебную помощь за счет значительного увеличения показателя выживаемости без прогрессирования опухолевого процесса. Результаты представлены в таблице 6.

Категория пациентов	Сорафениб	Другие ХТ средства	Всего
Первичные пациенты	20,00%	80%	100%
Пациенты после химиотерапии	20%	80%	100%

Таблица 1. Распределение больных с дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду, по вариантам лечения в случае отсутствия на рынке левватиниба (Status Quo).

Категория пациентов	Левватиниб	Сорафениб	Другие химиотерапевтические средства	Всего
Первичные пациенты	1%	20%	79%	100
Пациенты после сорафениба	10%	0%	90%	100
Пациенты после левватиниба	0%	50%	50%	100
Пациенты после химиотерапии	5%	25%	70%	100

Таблица 2. Распределение больных с дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду, по вариантам лечения в случае появления на рынке левватиниба (в первый год).

Препарат	Исходно	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
Левватиниб	0%	5%	6%	6%	6%	6%
Сорафениб	0%	25%	20%	16%	12%	10%
Другое химиотерапевтическое средство	100%	70%	74%	78%	81%	84%

Таблица 3. Распределение больных с дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду, по вариантам лечения на основе мнения экспертов.

Препарат	Доля на рынке химиотерапевтических средств для лечения РЩЖ, в натуральном измерителе (упаковках)
Доксорубин	7,9%
Келикс (липосомальный доксорубин)	1,5%
Карбоплатин	8,1%
Цисплатин	3,5%
Доцетаксел	31,6%
Эпирубин	0,8%
Этопозид	4,5%
Паклитаксел	26,6%

Таблица 4. Перечень препаратов, входящих в категорию «Другие химиотерапевтические средства», в фармакоэкономической модели (по данным Tender's data base, 2014; Kursor, 2015).

Примечание. РЩЖ – рак жстивидной железы.

На основании полученных результатов был произведен расчет полной стоимости терапии пациентов при включении в терапевтический процесс левватиниба и без него. Результат подсчета отображен в таблицах 5-7. Введение в клиническую практику левватиниба приведет к удорожанию терапии в целом на 5213,9 млн руб. за пять лет (от 670,5 до 1184,3 млн руб. за год). Понесенные затраты позволят получить дополнительно 1628 лет без развития онкогенного процесса у пациентов, соответственно, можно считать, что стоимость одного дополнительного года жизни без прогрессирования составляет примерно 3,2 млн руб.

Для сравнения с международной практикой эту стоимость необходимо перевести в долларовой эквивалент. Расчеты проведены на дату 01.03.2016 (курс Центробанка 75,8994 руб.), при этом удорожание основной терапии составляет 43176,19 USD. Таким образом, стоимость одного дополнительного года жизни пациента с сохранением (улучшением) ее качества не превышает границу 45 тыс. USD. Однако сразу же стоит заметить, что колебания курса валют по отношению к рублю и друг другу, наблюдаемые в настоящее время, не позволяют оперировать точными их значениями в рублевом эквиваленте.

В настоящее время не существует отечественного нормативного документа, определяющего критерий «допустимой цены» продления жизни больного на один год, поэтому мы посчитали возмож-

ным обратиться к данным коллег из Великобритании. В соответствии с этими данными допустимый уровень затрат на продление жизни одного пациента на один год составляет 30 тыс. фунтов, что примерно соответствует 45 000 USD [11,15]. Исходя из вышесказанного, можно оценить дополнительные затраты на продление жизни пациентов с радиойодрефрактерным ДРЩЖ, связанные с включением в терапию препарата левватиниб, как экономически оправданные.

В то же время, если ориентироваться на другой распространенный метод расчета в отечественных публикациях по фармакоэкономике – сравнение полученного значения с ВВП страны на душу населения, умноженного на 3 [15], получаем другой результат. На момент расчетов это значение составило 21 730 USD, что существенно меньше полученных 43 176,19 USD для левватиниба.

Эти данные указывают на относительно высокую стоимость терапии левватинибом. При этом нужно отметить, что для любых инновационных препаратов характерна высокая стоимость на этапе внедрения в клиническую практику.

Результаты анализа «затраты-эффективность»

Применение вышеназванного метода исследования сопряжено с необходимостью определить результаты анализа препаратов срав-

Препарат	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	Итого
Левватиниб	224	269	289	293	289	1 365
Сорафениб	1 159	939	742	587	473	3 901
Другое химиотерапевтическое средство	3 301	3 485	3 672	3 832	3 960	18 249
Итого	4 684	4 694	4 703	4 713	4 722	23 516

Таблица 5. Число больных, страдающих дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к лечению радиоактивным йодом, и получающих различные лекарственные препараты, за 5 лет (прогностическая модель).

Препарат	Выживаемость без прогрессирования (ВБП), мес.	Период времени после события, мес.	Затраты, руб.
Левватиниб	18,3	5,7	180 231
Сорафениб	10,8	13,2	209 977
Другое химиотерапевтическое средство	3,6	20,4	238 534

Таблица 6. Результаты сравнительного анализа стоимости терапии эпизода дифференцированного рака щитовидной железы, рефрактерного к радиоактивному йоду, по параметрам расчетов медицинских расходов за два года (24 мес.).

Структура затрат, в случае отсутствия препарата левватиниб на рынке, млн руб.						
Препарат	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	Итого
Левватиниб	0	0	0	0	0	0
Сорафениб	1573,7	1159,9	876,13	681,47	548	4839,2
Другое химиотерапевтическое средство	1387,1	1529,3	1628	1696,9	1745,4	7986,7
Итого	2960,8	2689,3	2504,2	2378,4	2293,4	12826,1
Структура затрат, после выхода препарата левватиниб на рынок, млн руб.						
Препарат	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	Итого
Левватиниб	861,2	1148,8	1247,6	1275,3	1261,2	5794,1
Сорафениб	1419,1	1150,4	909,2	719,4	579,3	4777,4
Другое химиотерапевтическое средство	1350,1	1426,3	1502,7	1568,1	1620,5	7467,7
Итого	3631,3	3725,4	3659,5	3562,7	3461	18039,9
Разница (влияние на бюджет)	670,5	1036,1	1155,3	1184,3	1167,6	5213,8

Таблица 7. Прогноз изменения структуры затрат на лечение больных дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду, в случае выхода на рынок препарата левватиниб.

нения как сопоставимые. Для этой цели нами были отобраны два крупных клинических исследования третьей фазы исследуемых препаратов, сходные по дизайну (SELECT, DECISION, см. ниже). На первом этапе нами было осуществлено сопоставление полученных результатов.

Эффективность и переносимость препарата левватиниб в терапии ДРЩЖ, рефрактерного к радиоактивному йоду, оценивалась в рамках крупного международного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы SELECT («Study of (E7080) LEnvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid») [21].

Эффективность и переносимость препарата сорафениб у пациентов с ДРЩЖ, рефрактерного к радиоактивному йоду, была изучена в рамках международного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования DECISION («Study of sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine refractory thyroid cancer») [10].

Исследования имеют следующий дизайн (см. табл. 8).

Полученные данные показывают, что в рамках имеющихся результатов основные параметры выборок исследований SELECT и DECISION сходны. Таким образом, сравнение вышеописанных исследований возможно при условии использования общего компаратора [6], коим является значение соответствующего показателя у плацебо [2,3,12]. Оценка показателя ICER проводилась исходя из следующих данных, представленных в таблице 9.

Расчет показателей производился по формуле:

$$ICER = \frac{DC1+(K \times DC2)+(24-K) \times DC3}{Ef1-Ef2}$$

Были получены следующие результаты:

$ICER_{в\text{вп}}$ (левватиниб vs плацебо) = 317 786,03 руб. на 1 мес. без прогрессирования;

$ICER_{в\text{вп}}$ (сорафениб vs плацебо) = 284 848,83 руб. на 1 мес. без прогрессирования.

Далее был рассчитан ICER для препаратов левватиниб и сорафениб vs плацебо с применением в качестве критерия эффективности (Ef) частоты объективного ответа (ЧОО) на терапию. Значения показателя Ef составляли 63,3% для левватиниба и 11,7% для сорафениба (значения для плацебо – 1,5% и 0,5% соответственно). Расчет проведен по аналогичной формуле и показал следующие результаты:

$ICER_{\text{ЧОО}}$ (левватиниб vs плацебо) = 73 798,65 руб. на достижение общего ответа у одного больного;

$ICER_{\text{ЧОО}}$ (сорафениб vs плацебо) = 121 730,27 руб. на достижение общего ответа у одного больного.

Таким образом, если рассматривать ЧОО в качестве критерия оценки эффекта, применение левватиниба приводит к лучшим результатам, с точки зрения клинико-экономической эффективности. Если опираться на стоимость месяца без прогрессирования, применение сорафениба и левватиниба выглядит сопоставимым по

Параметр	Значение в SELECT	Значение в DECISION
Число пациентов в исследовании	392,00	417,00
Время от последнего курса терапии, мес.	13,00	14,00
Рандомизация	2:1	1:1
Количество пациентов в группе плацебо	131,00	210,00
Количество пациентов в группе исследуемого препарата	261,00	207,00
Медиана возраста	62,50	63,00

Таблица 8. «Точки соприкосновения» дизайна исследований SELECT и DECISION.

Расчетные данные	Ленватиниб	Сорафениб	Значение в расчетной формуле
Цена курса лечения препаратом	4 491 223,8 руб.	1 214 266,82 руб.	DC1
Прямые медицинские затраты, помимо стоимости основной терапии, в период без прогрессирования, в мес.	6 567,64 руб.	6 567,64 руб.	DC2
Прямые медицинские затраты, помимо стоимости основной терапии, в период прогрессирования, в мес.	10 533,85 руб.	10 533,85 руб.	DC3
Средняя длительность терапии, мес.	13,8	10,6	K
ВБП на фоне терапии, мес.	18,3	10,8	Ef1
ВБП на фоне приема плацебо, мес.	3,6	5,8	Ef2

Таблица 9. Данные для расчета инкрементального показателя приращения эффективности затрат (ICEA) по препаратам сорафениб и ленватиниб (из расчета на одного пациента).

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования.

цене эффекта, хотя значение ICER для ленватиниба vs плацебо несколько выше, чем для сорафениба vs плацебо (на 11,5%).

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что использование ленватиниба в качестве средства для лечения ДРЦЖ, рефрактерного к радиоактивному йоду, при перерасчете на расчетную относительную единицу эффективности обходится на 64,95% дешевле сорафениба, если учесть более высокую эффективность первого по показателю ЧОО. Кроме того, применение препарата ленватиниб позволяет пациенту прожить более длительный период без прогрессирования заболевания по сравнению с лечением сорафенибом.

При этом безопасность рассмотренных препаратов в целом находится на сходном уровне: несмотря на существующие различия в профиле токсичности, частота случаев отмены терапии или снижения дозы препаратов, связанных с развитием серьезных нежелательных явлений, по данным клинических исследований, существенно не различалась.

Наше исследование основывалось на положении о различной эффективности препаратов, поэтому использовался инкрементальный метод анализа «затраты – эффективность».

Это допущение основано на результатах крупных РКИ. Бесспорно, оптимальным способом изучения сравнительной эффективности и безопасности альтернативных вариантов лечения являются рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) с прямым сравнением возможных альтернатив. Однако такие испытания не проводились, по этой причине нами проведено сравнение – оценка относительных эффектов препаратов, полученных в отдельных РКИ, относительно их контролей. Эмпирический анализ основных параметров выборки (см. табл. 9) в вышеупомянутых РКИ показал сопоставимость моделей исследований, что дало возможность произвести сравнение полученных результатов через компаратор, коим стали результаты применения плацебо [12].

При подсчете ICER использовались такие показатели эффективности, как выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ЧОО.

Данных о зарубежных или отечественных фармакоэкономических исследованиях, в которых сорафениб и ленватиниб напрямую сравнивались бы друг с другом, в доступных нам литературных источниках обнаружено не было. Известны несколько работ, посвященные сравнению клинической эффективности ленватиниба и сорафениба [7,8]. В работах все авторы отмечают более высокую эффективность ленватиниба. Следует заметить, что работы представлены преимущественно в виде литературного обзора и описывают результаты основных клинических исследований (DECISION и SELECT), однако упомянуты и данные о собственном опыте применения [7].

При этом и отечественными, и зарубежными авторами применение препарата сорафениб неоднократно подвергалось фармакоэкономическому анализу. Так, Rebecca L. Brown с соавторами в статье «Thyroid Cancer: Burden of Illness and Management of Disease» отмечает, что появление на рынке сорафениба, улучшив исход, существенно увеличило стоимость терапии РЦЖ. С одной стороны, авторы отмечают, что по расчетам специалистов The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), расходы на сохранение года жизни пациенту с названной патологией составляли £65,900, что, по мнению экспертов, слишком много, а применение препарата нецелесообразно. [11] К аналогичным выводам пришли американские коллеги [14]. С другой стороны, коллектив авторов исследования [20] отмечает высокую частоту применения сорафениба в Великобритании, Италии, Испании, Франции и безусловную целесообразность применения препарата в терапии РЦЖ. Описанные исследования не представляют собой исчерпывающий перечень, однако отражают, на наш взгляд, диапазон мнений о препарате в международном сообществе специалистов по фармакоэкономике.

Выводы

1. В настоящее время препарат ленватиниб зарекомендовал себя как эффективное лекарственное средство с управляемым профилем безопасности для монотерапии дифференцированного РЦЖ, рефрактерного к радиоактивному йоду. Стоимость относительной единицы эффективности (частоты достижения объективного ответа на терапию), полученная в результате расчетов, для ленватиниба на 64,95% меньше, чем для препарата сравнения (сорафениба).
2. Проведенный фармакоэкономический анализ влияния на бюджет показал, что применение препарата ленватиниб обеспечивает в рамках предложенной модели 1 628 дополнительных лет жизни для пациентов за пять лет применения. Дополнительные затраты при этом составят 5 213,9 млн руб. (от 670,5 до 1184,3 млн руб. в год).

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской деятельности Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов» (президент – акад. РАН В.И. Петров).

Литература:

1. Алиева С.Б., Алымов Ю.В., Мудунов А.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака щитовидной железы. М. 2014; 27с.
2. Балыкина Ю.Е., Колбин А.С. Использование не прямых сравнений при проведении фармакоэкономической экспертизы.

ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2013; 6 (4): 3-6.

3. Горяйнов С.В., Реброва О.Ю. Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий. Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (2): 6-9.

4. Каприна А.Д., Старинский В.В., Петровская Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность). М. 2016; 250 с.

5. Каприна А.Д., Старинский В.В., Петровская Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М. 2015; 236 с.

6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе. Практическое руководство. М. 2002; 640 с.

7. Мудунов А.М., Румянцев П.О., Подвизников С.О. Резолюция по итогам Экспертного совета «Современные подходы к лечению дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом. Опухоли головы и шеи. 2015; 5 (3): 59-63.

8. Румянцев П.О. Роль таргетной терапии мультикиназными ингибиторами в лечении резистентного к радиойодтерапии дифференцированного рака щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2015; 11 (2): 25-32.

9. Ягудина Р.И. Теоретические основы фармакоэкономического метода: анализ «влияния на бюджет». ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2011; 4 (2): 9-12.

10. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 384 (9940): 319-328.

11. Brown R.L., de Souza J.A., Cohen E.E.W. Thyroid Cancer. Burden of Illness and Management of Disease. *Journal of Cancer*. 2011; 2: 193-199.

12. Bucher H.C., Gordon H.G., Lauren E.G. et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Epidemiology*. 1997; 50 (6): 683-691.

13. Cabanillas M.E., Habra M.A. Lenvatinib: Role in thyroid cancer and other solid tumors. *Cancer Treat Rev*. 2016 Jan; 42: 47-55. DOI: 10.1016 - j.ctrv.2015.11.003. Epub 2015 Dec 2.

14. Carr B.I., Carroll S., Muszbek N. et al. Economic evaluation of sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010; 25 (11): 1739-1746.

15. Elliot M., Larson B., Kazi D. S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ*. 2015; 93: 118-124.

16. Fordham B.A., Kerr C.L., de Freitas H.M. et al. Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Patient Prefer Adherence*. 2015 Nov 3; 9: 1561-1572. DOI: 10.2147/PPA.S90425.

17. Frampton J.E. Lenvatinib: A Review in Refractory Thyroid Cancer. *Target Oncol*. 2016 Feb; 11 (1): 115-22. DOI: 10.1007/s11523-015-0416-3.

18. Kerr C., Fordham B., de Freitas H.M. et al. Health state utility valuation in radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC). ISPOR 17th Annual European Congress. Amsterdam. 12 November 2014.

19. Matsui J., Minoshima Y., Tsuruoka A. et al. A:3614 Multi-targeted kinase inhibitor E7080 showed anti-tumor activity against medullary thyroid carcinoma and squamous thyroid carcinoma cell line based on RET and VEGFR2 tyrosine kinase inhibition. Proceedings of the 101st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. Washington, DC: American Association for Cancer Research. 2010.

20. Nersesyan K., Robinson D., Wolfe G. et al. Epidemiology and treatment of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer in the eu5. URL: <http://www.kantarhealth.com/docs/publications-citations/nersesyan---epi-and-tx-of-rr-dtc-in-eu5---eisai--ispor.pdf?sfvrsn=0>. Дата обращения: 12.01.16.

21. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L. et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 621-630.

22. Sullivan S.D., Mauskopf J.A., Augustovski F. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014; 17 (1): 5-14.

23. World Health Organization. Who choice Unit Costs Database. <http://www.who.int/choice/costs/en/>. Дата обращения: 12.01.16.

24. Yeung K.T., Cohen E.E. Lenvatinib in Advanced, Radioactive Iodine-Refractory, Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2015 Dec 15; 21 (24): 5420-5426. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0923.

References:

1. Alieva S.B., Alymov Yu.V., Mudunov A.M. linical guidelines for the diagnosis and treatment of thyroid cancer [*Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu raka shchitovidnoi zhelezy (In Russian)*]. Moscow. 2014; 27s.

2. Balykina Yu.E., Kolbin A.S. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2013; 6 (4): 3-6.

3. Goryainov S.V., Rebrova O.Yu. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2012; 9 (2): 6-9.

4. Kaprina A.D., Starinskii V.V., Petrovskaya G.V. Malignancies in Russia in 2014 (morbidity and mortality) [*Zlokachestvennye novoo-brazovaniya v Rossii v 2014 g. (zabolevaemost' i smertnost') (In Russian)*]. Moscow. 2016; 250 s.

5. Kaprina A.D., Starinskii V.V., Petrovskaya G.V. Status of cancer care the population of Russia in 2014 [*Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 godu (In Russian)*]. Moscow. 2015; 236 s.

6. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistics in science and business. A Practical Guide [*Statistika v nauke i biznese. Prakticheskoe rukovodstvo (In Russian)*]. Moscow. 2002; 640 s.

7. Mudunov A.M., Romyantsev P.O., Podvyaznikov S.O. *Opukholi golovyi shei*. 2015; 5 (3): 59-63.

8. Romyantsev P.O. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tирeoidologiya*. 2015; 11 (2): 25-32.

9. Yagudina R.I. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2011; 4 (2): 9-12.

10. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 384 (9940): 319-328.

11. Brown R.L., de Souza J.A., Cohen E.E.W. Thyroid Cancer. Burden of Illness and Management of Disease. *Journal of Cancer*. 2011; 2: 193-199.

12. Bucher H.C., Gordon H.G., Lauren E.G. et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Epidemiology*. 1997; 50 (6): 683-691.

13. Cabanillas M.E., Habra M.A. Lenvatinib: Role in thyroid cancer and other solid tumors. *Cancer Treat Rev*. 2016 Jan; 42: 47-55. DOI: 10.1016 - j.ctrv.2015.11.003. Epub 2015 Dec 2.

14. Carr B.I., Carroll S., Muszbek N. et al. Economic evaluation of sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010; 25 (11): 1739-1746.

15. Elliot M., Larson B., Kazi D. S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ.* 2015; 93: 118-124.
16. Fordham B.A., Kerr C.L., de Freitas H.M. et al. Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Patient Prefer Adherence.* 2015 Nov 3; 9: 1561-1572. DOI: 10.2147/PPA.S90425.
17. Frampton J.E. Lenvatinib: A Review in Refractory Thyroid Cancer. *Target Oncol.* 2016 Feb; 11 (1): 115-22. DOI: 10.1007/s11523-015-0416-3.
18. Kerr C., Fordham B., de Freitas H.M. et al. Health state utility valuation in radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC). ISPOR 17th Annual European Congress. Amsterdam. 12 November 2014.
19. Matsui J., Minoshima Y., Tsuruoka A. et al. A:3614 Multi-targeted kinase inhibitor E7080 showed anti-tumor activity against medullary thyroid carcinoma and squamous thyroid carcinoma cell line based on RET and VEGFR2 tyrosine kinase inhibition. Proceedings of the 101st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. Washington, DC: American Association for Cancer Research. 2010.
20. Nersesyan K., Robinson D., Wolfe G. et al. Epidemiology and treatment of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer in the eu5. URL: <http://www.kantarhealth.com/docs/publications-citations/nersesyan---epi-and-tx-of-rr-dtc-in-eu5---eisai--ispor.pdf?sfvrsn=0>. Accessed: 12.01.16.
21. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L. et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2015; 621-630.
22. Sullivan S.D., Mauskopf J.A., Augustovski F. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health.* 2014; 17 (1): 5-14.
23. World Health Organization. Who choice Unit Costs Database. <http://www.who.int/choice/costs/en/>. Accessed: 12.01.16.
24. Yeung K.T., Cohen E.E. Lenvatinib in Advanced, Radioactive Iodine-Refractory, Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2015 Dec 15; 21 (24): 5420-5426. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0923.

Сведения об авторах:

Фролов Максим Юрьевич – к.м.н., доцент курса ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета. Адрес: пл. Павших борцов, д. 1, г. Волгоград, Россия, 400131. Тел.: +7(8442)534010. E-mail: mufrolov66@gmail.com

Рогов Владимир Александрович – к.ф.н., старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения Волгоградского государственного медицинского университета. Адрес: пл. Павших борцов, д. 1, г. Волгоград, Россия, 400131. Тел.: +7(8442)384297. E-mail: var85@ya.ru

About the authors:

Frolov Maxim Yurievich – PhD (candidate of medical sciences), assistant professor (FUV module) of Clinical pharmacology and intensive therapy department of Volgograd state medical university. Address: pl. Pavshikh Bortsov, 1, g. Volgograd, Russia, 400131. Tel: +7(8442)534010. E-mail: mufrolov66@gmail.com

Rogov Vladimir Alexandrovich – candidate of pharmaceutical sciences of management and economics of pharmacy, medical and pharmaceutical merchandising department of Volgograd state medical university. Address: pl. Pavshikh Bortsov, 1, g. Volgograd, Russia, 400131. Tel: +7(8442)384297. E-mail: var85@ya.ru.